

# PD-1 抑制剂联合化疗治疗鼻型NK/T 细胞淋巴瘤 五例并文献复习

刘梦玉 李玉富 杜建伟 董丽华 王业生 高雪 魏旭东 宋永平

**Combination of PD-1 inhibitor and chemotherapy in the treatment of nasal NK / T cell lymphoma: 5 cases report and literature review** Liu Mengyu, Li Yufu, Du Jianwei, Dong Lihua, Wang Yesheng, Gao Xue, Wei Xudong, Song Yongping

Corresponding author: Li Yufu, Department of Hematology, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, China. Email: liyufu439@126.com

NK/T 细胞淋巴瘤,鼻型是非霍奇金淋巴瘤中一种少见类型。在我国占非霍奇金淋巴瘤的12.0%~17.1%<sup>[1]</sup>。局限期患者5年总生存(OS)率可达70%以上,而晚期患者5年OS率不足40%<sup>[2-4]</sup>。有研究认为,蒽环类药物对NK/T 细胞淋巴瘤的效果欠佳,含门冬酰胺酶的方案可提高疗效,但仍有治疗失败者<sup>[5-7]</sup>。近年来免疫检查点作为肿瘤免疫治疗的新靶点逐渐引起广泛关注,Kwong 等<sup>[8]</sup>应用PD-1 抑制剂 Pembrolizumab 治疗7例复发难治性NK/T 细胞淋巴瘤患者,5例获完全缓解(CR),2例获部分缓解(PR),客观缓解率

(objective response rate, ORR)达100%,为复发难治性患者提供了一种新的有效挽救治疗方案。我们采用PD-1 抑制剂 Nivolumab 治疗5例NK/T 细胞淋巴瘤,鼻型患者,将其临床资料总结如下,并进行相关文献复习。

### 病例与方法

1. 病例:2013年3月到2017年12月,我院共有5例NK/T 细胞淋巴瘤,鼻型患者采用Nivolumab 进行治疗。NK/T 细胞淋巴瘤,鼻型诊断采用2008年WHO 淋巴造血组织肿瘤的分类标准,依据Ann Arbor 分期标准进行临床分期。

2. 治疗:治疗方案详见表1。5例患者均选择化疗作为初始治疗。4例局限期患者采用DICE+Asp(地塞米松+异环磷酰胺+顺铂+依托泊苷+门冬酰胺酶)方案进行化疗(3例采用左旋门冬酰胺酶,1例采用培门冬酶),中位化疗疗程数为3.5(3~6)个。其中例5在DICE+L-Asp 方案治疗2个疗程后由于疗效不佳更改为P-Gemox 方案继续化疗2个疗程。例3、例4化疗结束后进行了局部精确放疗(总剂量为45~55 Gy)。例1为晚期患者,给予3个疗程SMILE 方案。在初

表1 5例PD-1 抑制剂Nivolumab 治疗结外NK/T 细胞淋巴瘤患者临床资料

例号	性别	年龄(岁)	临床特征			初始治疗			PD-1 抑制剂治疗			
			分期	原发部位	EBER	方案(疗程数)	反应	转归	剂量(mg)	疗程	转归	EB病毒-DNA
1	女	44	ⅣEB	皮肤	阳性	SMILE(3)	CR	复发,合并HPS	200	2	死亡	降而复升
2	男	72	I EA	鼻腔	阳性	DICE+PEG-Asp(3)	PR	PD合并HPS	100	3	PR、 HPS治愈	转阴
3	男	26	I EA	鼻腔	阳性	DICE+L-Asp(6)、 局部放疗	CR	复发,合并HPS	200	3	PR、 HPS治愈	转阴
4	男	33	I EB	鼻腔	阴性	DICE+L-Asp(3)、 局部放疗	CR	复发	200	3	PD	转阳
5	女	27	ⅡEA	鼻腔	阳性	DICE+L-Asp(2) Gemox+PEG-Asp(2)	SD	PD	100	4	PR	始终低于最低检测值

注:临床分期:依照Ann Arbor 标准;EBER:EB病毒编码RNA;SMILE 方案:甲氨蝶呤+异环磷酰胺+地塞米松+依托泊苷+左旋门冬酰胺酶;DICE+PEG-Asp 方案:地塞米松+异环磷酰胺+顺铂+依托泊苷+培门冬酶;DICE+L-Asp 方案:地塞米松+异环磷酰胺+顺铂+依托泊苷+左旋门冬酰胺酶;P-Gemox 方案:吉西他滨+奥沙利铂+地塞米松+培门冬酶;CR:完全缓解;PR:部分缓解;SD:疾病稳定;PD:疾病进展;HPS:噬血细胞综合征

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.05.015

作者单位:450008 郑州大学附属肿瘤医院、河南省肿瘤医院血液科

通信作者:李玉富,Email:liyufu439@126.com

始治疗失败后,5例患者均采用Nivolumab作为挽救治疗(2 mg/kg,每21 d为1个疗程),中位剂量为每次200(100~200)mg,中位疗程数为3(2~4)个。Nivolumab治疗后,1例(例2)进行了放疗,1例(例3)进行了auto-HSCT。

3. 疗效判定:按照WHO疗效评价标准进行判定,包括CR、PR、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。无进展生存(PFS)时间定义为从患者确诊至疾病进展、死亡或随访终点的间隔时间。OS时间定义为从患者确诊至患者死亡或随访终点的间隔时间。

4. 随访:随访截止时间为2017年12月,中位随访时间为12(6~53)个月。通过门诊复查及电话联系进行随访。

## 结 果

1. 临床特征:详见表1。5例患者中,男3例,女2例,中位年龄为33(23~72)岁。1例原发于皮肤,其余4例原发鼻腔。确诊时I EA期2例, I EB期1例, II EA期1例, IV EB期1例。其中3例合并噬血细胞综合征(HPS)。

2. EB病毒感染情况:5例患者在初诊时均通过病理检测了EB病毒编码RNA(EBER),其中4例(除例4外)阳性。外周血检测血清中EBV-DNA结果见表2。

3. 疗效与转归:初始治疗结束后,5例患者中3例获CR,1例获PR,1例为SD。之后3例复发,2例为PD;并且3例合并HPS。采用Nivolumab挽救治疗后,3例获PR,1例为PD,1例死亡;3例HPS均治愈。

4. 随访结果:截至随访结束,5例患者中1例死亡,4例存活。3例PR患者仍处于缓解状态,1例PD患者目前在支持治疗中。中位PFS时间为4(3~40)个月,中位OS时间为12(6~53)个月。

## 讨 论

NK/T细胞淋巴瘤,鼻型患者对放疗敏感。对于身体条件不可耐受化疗的I、II期患者,可考虑单独放疗,但是研究证明,单独放疗患者的复发率可达50%<sup>[9]</sup>,大部分患者是在放疗后1年内出现复发。故即便是针对临床早期的NK/T细胞,鼻型患者,也应放化疗联合应用效果更佳<sup>[7]</sup>。对于化疗方案的选择,专家共识传统的蒽环类方案疗效不佳,建议选

用含门冬酰胺酶的方案,如SMILE方案、P-Gemox方案、Aspmetdex方案<sup>[6]</sup>。对于III、IV期患者,含门冬酰胺酶的方案为标准方案,推荐联合化疗±放疗。获得缓解的晚期NK/T细胞淋巴瘤患者应尽早行HSCT巩固治疗。auto-HSCT的先决条件是无骨髓受累和对挽救治疗敏感,目前主要用于治疗获得CR1的高危患者或CR2的患者<sup>[10]</sup>。不能行auto-HSCT的患者可考虑行allo-HSCT。在一项回顾性分析中纳入18例接受allo-HSCT的NK/T细胞淋巴瘤患者,其5年PFS和OS率分别为51%和57%,移植相关死亡率为22%<sup>[11]</sup>。

Kwong等<sup>[8]</sup>首先报道采用PD-1抑制剂Pembrolizumab治疗复发难治性NK/T细胞淋巴瘤取得很好的疗效。2018版NCCN指南将PD-1抑制剂Pembrolizumab纳入NK/T细胞淋巴瘤挽救治疗方案中。

免疫检查点主要通过调节免疫强度维持机体正常免疫功能<sup>[12]</sup>。PD-1是研究较多的免疫检查点分子,主要表达在活化T细胞以及其他免疫细胞(B细胞、NK细胞、单核细胞和树突状细胞等)的胞膜上<sup>[13]</sup>。PD-1与其配体PD-L1结合后,胞质区ITSM结构域中的酪氨酸发生磷酸化,从而抑制T、B细胞增殖,IL-2和IFN- $\gamma$ 等细胞因子的产生,以及免疫球蛋白的分泌,进而抑制自身免疫应答<sup>[14]</sup>。已经证实NK/T细胞淋巴瘤细胞PD-L1的表达与EB病毒感染相关<sup>[15]</sup>,EB病毒潜伏膜蛋白1可以通过MAPK/NF- $\kappa$ B途径上调PD-L1的表达<sup>[16]</sup>。NK/T细胞淋巴瘤细胞高表达的PD-L1分子与淋巴细胞表面的PD-1分子结合后,通过该机制促进肿瘤细胞发生免疫逃逸。因而,通过阻断PD-1/PD-L1信号通路治疗NK/T细胞淋巴瘤成为可能。

美国食品及药品管理局相继批准PD-1抑制剂Pembrolizumab、Nivolumab和PD-L1抑制剂Atezolizumab用于恶性肿瘤的治疗。本研究中我们选用的PD-1抑制剂是Nivolumab,治疗的5例患者中,ORR达60%(3/5),2例(例1、例4)分别在使用Nivolumab第2个疗程和第4个疗程间歇期疾病复发。反应良好的3例均在第1个疗程即出现疾病的改善(合并HPS的2例患者EB病毒转阴,血常规、肝功能、凝血功能、铁蛋白、血三酰甘油等实验室指标均有明显改善,发热症状控制;1例复发难治性患者病灶明显缩小)。Kwong等<sup>[8]</sup>的研究中有5例患者检测了PD-L1的表达,4例强表达(其中3例在PD-1抑制剂治疗后达CR),1例弱表达(治疗后达

表2 5例结外NK/T细胞淋巴瘤患者EB病毒感染情况

例号	血清中EB病毒DNA检测		
	初诊时	使用Nivolumab前	使用Nivolumab后
1	1.49×10 <sup>5</sup> 拷贝/L	5.52×10 <sup>4</sup> 拷贝/L	1个疗程后拷贝数下降,但2个疗程后又复升
2	5.08×10 <sup>3</sup> 拷贝/L	1.55×10 <sup>4</sup> 拷贝/L	1个疗程后拷贝数低于最低检测值
3	1.05×10 <sup>3</sup> 拷贝/L	1.51×10 <sup>4</sup> 拷贝/L	1个疗程后拷贝数低于最低检测值
4	阴性	阴性	挽救治疗失败后EB病毒转阳(6.11×10 <sup>3</sup> 拷贝/L)
5	拷贝数低于最低检测值	拷贝数低于最低检测值	拷贝数低于最低检测值

PR)。本组2例患者PD-1抑制剂治疗失败的原因可能与患者体内PD-L1表达水平有关。另外,Nagato等<sup>[13]</sup>在研究中发现,NK/T细胞淋巴瘤患者血清中可溶性PD-L1(sPD-L1)水平高于正常人,且高sPD-L1组患者预后明显差于低sPD-L1组。表明sPD-L1可能是NK/T细胞淋巴瘤患者预后的有效预测指标。本中心未进行PD-L1表达的检测,需进行前瞻性临床研究对其进一步探讨。

PD-1抑制剂的安全性也是人们关心的问题。有文献报道接近10%的患者在接受PD-1抑制剂治疗之后产生严重的、甚至威胁生命的3~4级免疫异常不良反应<sup>[17]</sup>。常见的PD-1抑制剂不良反应有疲劳、发热、寒战、输液反应,器官特异性的不良反应包括皮肤瘙痒、皮疹,结肠炎,免疫性肺炎、肝炎等。本组5例患者中,仅1例患者首次使用PD-1抑制剂后出现发热,考虑为药物不良反应。虽然PD-1抑制剂的不不良反应较少发生,但应引起临床医师的高度重视。

综上,我们应用PD-1抑制剂Nivolumab治疗5例鼻型结外NK/T细胞淋巴瘤患者,3例有效,并且无严重不良反应。

#### 参考文献

- [1] 黄昱. 鼻型结外NK/T细胞淋巴瘤治疗的研究进展[J]. 白血病·淋巴瘤, 2017, 26(4): 242-245. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2017.04.015.
- [2] Li YX, Fang H, Liu QF, et al. Clinical features and treatment outcome of nasal-type NK/T-cell lymphoma of Waldeyer ring [J]. Blood, 2008, 112(8): 3057-3064. DOI: 10.1182/blood-2008-05-160176.
- [3] Li YX, Liu QF, Wang WH, et al. Failure patterns and clinical implications in early stage nasal natural killer/T-cell lymphoma treated with primary radiotherapy [J]. Cancer, 2011, 117(22): 5203-5211. DOI: 10.1002/cncr.26167.
- [4] Li YX, Liu QF, Fang H, et al. Variable clinical presentations of nasal and Waldeyer ring natural killer/T-cell lymphoma[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(8): 2905-2912. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2914.
- [5] Tse E, Kwong YL. How I treat NK/T-cell lymphomas [J]. Blood, 2013, 121(25): 4997-5005. DOI: 10.1182/blood-2013-01-453233.
- [6] 黄慧强, 白冰. NK/T细胞淋巴瘤的治疗[J]. 临床内科杂志, 2015, (3): 155-158. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2015.03.003.
- [7] Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS, et al. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group study [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(33): 4410-4416. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.6287.
- [8] Kwong YL, TSY C, Tan D, et al. PD1 blockade with pembrolizumab is highly effective in relapsed or refractory NK/T-cell lymphoma failing l-asparaginase [J]. Blood, 2017, 129(17): 2437-2442. DOI: 10.1182/blood-2016-12-756841.
- [9] Liang R. Advances in the management and monitoring of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type[J]. Br J Haematol, 2009, 147(1): 13-21. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07802.x.
- [10] 丛佳, 王景文. 造血干细胞移植在鼻型结外NK/T细胞淋巴瘤治疗中的地位[J]. 白血病·淋巴瘤, 2014, 23(10): 583-585. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2014.10.003.
- [11] Tse E, Chan TS, Koh LP, et al. Allogeneic haematopoietic SCT for natural killer/T-cell lymphoma: a multicentre analysis from the Asia Lymphoma Study Group[J]. Bone Marrow Transplant, 2014, 49(7): 902-906. DOI: 10.1038/bmt.2014.65.
- [12] 刘亚璐, 宋玉琴, 朱军. PD-1通路抑制剂在淋巴瘤临床治疗中的研究进展[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(9): 829-832. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.09.021.
- [13] Nagato T, Ohkuri T, Ohara K, et al. Programmed death-ligand 1 and its soluble form are highly expressed in nasal natural killer/T-cell lymphoma: a potential rationale for immunotherapy [J]. Cancer Immunol Immunother, 2017, 66(7): 877-890. DOI: 10.1007/s00262-017-1987-x.
- [14] Li B, VanRoey M, Wang C, et al. Anti-programmed death-1 synergizes with granulocyte macrophage colony-stimulating factor-- secreting tumor cell immunotherapy providing therapeutic benefit to mice with established tumors [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(5): 1623-1634. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1825.
- [15] Tse E, Kwong YL. Diagnosis and management of extranodal NK/T cell lymphoma nasal type [J]. Expert Rev Hematol, 2016, 9(9): 861-871. DOI: 10.1080/17474086.2016.1206465.
- [16] Bi XW, Wang H, Zhang WW, et al. PD-L1 is upregulated by EBV-driven LMP1 through NF- $\kappa$ B pathway and correlates with poor prognosis in natural killer/T-cell lymphoma [J]. J Hematol Oncol, 2016, 9(1): 109. DOI: 10.1186/s13045-016-0341-7.
- [17] Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies [J]. Ann Oncol, 2015, 26(12):2375-2391. DOI: 10.1093/annonc/mdv383.

(收稿日期:2017-12-06)

(本文编辑:刘志红)